

# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 2000210380  
PUBLICATION DATE : 02-08-00

APPLICATION DATE : 26-01-99  
APPLICATION NUMBER : 11017624

APPLICANT : NAGASE & CO LTD;

INVENTOR : TATSUMI NORIYUKI;

INT.CL. : A61L 33/00 A61B 5/15 A61L 31/00 G01N 33/48

TITLE : BLOOD-COAGULATION INHIBITOR AND BLOOD DRAWING CONTAINER HOUSING  
THE SAME

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a blood-coagulation inhibitor which is applicable to blood examination for all of chemical items, biochemical items and hematological items, is versatile, is excellent in the effect of preventing blood coagulation and is stable and inexpensive by using the inorganic acid salts of magnesium as effective components.

SOLUTION: This blood-coagulation inhibitor is formed of the inorganic acid salts of magnesium as effective components and is particularly effective for coagulation prevention of the blood drawn for blood examination. The inorganic acid salts of the magnesium include, for example, magnesium sulfate, magnesium ammonium sulfate, etc., and their hydrate salts, etc. While these inorganic acid salts may be used alone or in combination of  $\geq 2$  kinds, the magnesium sulfate and its hydrate salt are more particularly preferable in terms of performance and price. The mechanism of the blood-coagulation preventive effect is indefinite and is estimated that the calcium ions in the blood participating the formation of thrombin having an effect of respectively decomposing fibrinogen and converting the same to fibrin and the formation of the fibrin net by the crosslinking of the fibrin are substituted for magnesium ions.

COPYRIGHT: (C)2000,JPO

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-210380

(P2000-210380A)

(43) 公開日 平成12年8月2日(2000.8.2)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード(参考)
A 6 1 L 33/00		A 6 1 L 33/00	Z 2 G 0 4 5
A 6 1 B 5/15		A 6 1 B 5/14	3 0 0 B 4 C 0 3 8
A 6 1 L 31/00		A 6 1 L 31/00	Z 4 C 0 8 1
G 0 1 N 33/48		G 0 1 N 33/48	K

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平11-17624

(22) 出願日 平成11年1月26日(1999.1.26)

(71) 出願人 000214272

長瀬産業株式会社

大阪府大阪市西区新町1丁目1番17号

(72) 発明者 異 典之

大阪府豊中市新千里南町3-26

(74) 代理人 100075351

弁理士 内山 充

Fターム(参考) 2G045 AA01 BB34 CA25 HA06 HA14

4C038 UA03

4C081 AC09 AC11 AC16 BA01 BC02

CA021 CA031 CA041 CA051

CA081 CA091 CA161 CA181

CD021 CD091 CE03 CF21

DA03 EA02 EA03

(54) 【発明の名称】 血液凝固阻止剤及びそれを収納した採血容器

(57) 【要約】

【課題】血液の凝固を効果的に防止し、特に各種診断に使用される血液検査用に採取した血液の凝固防止に好適に用いられる血液凝固阻止剤、及びこのものを収納した採血容器を提供する。

【解決手段】マグネシウムの無機酸塩を有効成分とする血液凝固阻止剤、及びマグネシウムの無機酸塩を収納させてなる採血容器である。

BEST AVAILABLE COPY

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】マグネシウムの無機酸塩を有効成分とする血液凝固阻止剤。

【請求項2】マグネシウムの無機酸塩が硫酸マグネシウム又はその含水塩である請求項1記載の血液凝固阻止剤。

【請求項3】血液検査用に用いられる請求項1又は2記載の血液凝固阻止剤。

【請求項4】容器内にマグネシウムの無機酸塩を収納させてなる採血容器。

【請求項5】マグネシウムの無機酸塩が硫酸マグネシウム又はその含水塩である請求項4記載の採血容器。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規な血液凝固阻止剤及びそれを収納した採血容器に関する。さらに詳しくは、本発明は、血液の凝固を効果的に防止し、特に各種診断に使用される血液検査用に採取した血液の凝固防止に好適に用いられる血液凝固阻止剤、及びこのものを収納させてなる採血容器に関するものである。

【0002】

【従来の技術】近年、病態の診断、治療効果の判定を行う上で、臨床検査は不可欠な要素となっている。この臨床検査は、生体機能の検査が目的で、(1)生体内を対象とし、直接的な生体情報を調べる検査(生理検査)と、(2)血液、尿、組織などの生体構成成分の一部を採取して、生体内変化を調べる検査(検体検査)に大別することができる。そして、後者の検体検査においては、特に血液検査の果たす役割は大きい。この血液検査は、(1)電解質、pHなどを調べる化学項目検査、

(2)血液中の化学成分の測定や、免疫反応を用いた感染症、血液型、がん関連抗原などの測定、さらには細菌、ウイルス、病理細胞の検査などを行う生化学項目検査及び(3)血液細胞の形態と数及び凝固機能などを調べる血液項目検査に大別することができる。このような血液検査を行うためには、まず被検者の血液を血液検査用容器に採取するが、この場合、採取された血液が、検査に供する前に凝固しないような処置を講じることが肝要である。血液は、血管内を循環している間は流動性であるが、いったん血管外に取出されると、例えば試験管の中に移されるとやがて流動性を失う。これは、血漿中のフィブリノーゲンが繊維状のフィブリンに転換し、フィブリン網を形成し、血液全体がゲル状になり、凝固するためである。このような血液凝固は、血漿中の血液凝固因子XII因子が陰性荷電を有する固相などの表面(例えばガラスなど)に接触することによって始まる。すなわち、XII因子は表面に吸着されると活性化XII因子(XII<sub>a</sub>)になり、これがカルシウムイオンを介在して、各凝固因子に作用し、最終的にトロンビンを生成させ、このトロンビンがフィブリノーゲンを限定分解してフィ

ブリンにし、さらにフィブリンは、トロンビンとカルシウムイオンにより活性化された血液凝固因子XIII(XIII<sub>a</sub>)によって架橋され、フィブリン網を形成して、血液が凝固する。採取した血液のこのような凝固を防止するために、これまで様々なものが開発され、用いられてきた。例えばエチレンジアミン四酢酸金属塩、クエン酸ナトリウム、ヘパリンナトリウム、合成ヒルジン、さらには重量平均分子量3000以上のスルホン化ジエン系重合体又はその塩(特開平8-43377号公報)などが、採血用の血液凝固阻止剤として知られている。しかしながら、これらの血液凝固阻止剤は、前記3項目(化学項目、生化学項目、血液項目)の中の一部の項目の検査には適用できるものの、他の項目の検査には適用できなかったり、高価であったり、あるいは性能が安定でなく、また、不充分であるなどの問題を有し、必ずしも十分に満足しうるものではなかった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、このような事情のもとで、化学項目、生化学項目及び血液項目のすべての項目の血液検査に適用でき、万能である上、血液凝固の防止効果に優れ、かつその効果が安定であり、しかも安価な血液凝固阻止剤、及びそれを収納した採血容器を提供することを目的としてなされたものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者は、前記の好ましい性質を有する血液凝固阻止剤及びそれを収納した採血容器を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、マグネシウムの無機酸塩が、意外にも血液凝固防止効果に優れ、万能血液凝固阻止剤としてその目的に適合しうることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、(1)マグネシウムの無機酸塩を有効成分とする血液凝固阻止剤、(2)マグネシウムの無機酸塩が硫酸マグネシウム又はその含水塩である第(1)項記載の血液凝固阻止剤、(3)血液検査用に用いられる第(1)又は(2)項記載の血液凝固阻止剤、(4)容器内にマグネシウムの無機酸塩を収納させてなる採血容器、及び(5)マグネシウムの無機酸塩が硫酸マグネシウム又はその含水塩である第(4)項記載の採血容器、を提供するものである。

【0005】

【発明の実施の形態】本発明の血液凝固阻止剤は、マグネシウムを有効成分とするものであって、特に血液検査用に採取した血液の凝固防止に対して、有効である。マグネシウムの無機酸塩としては、例えば硫酸マグネシウム、硫酸マグネシウムアンモニウム、硫酸マグネシウムカリウム、硫酸マグネシウムナトリウム、硫酸マグネシウムカルシウム、硫酸マグネシウムカルシウムカリウム、塩化マグネシウム、塩化マグネシウムアンモニウム、塩化マグネシウムカリウム、塩化マグネシウムナトリウム、硝酸マグネシウム、リン酸マグネシウム、リン

酸マグネシウムアンモニウム、リン酸水素マグネシウム、オルトホウ酸マグネシウム、メタホウ酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウムアンモニウム、炭酸マグネシウムカルシウム及びこれらの含水塩などを挙げることができる。これらは単独で用いてもよいし、2種以上を組合わせて用いてもよいが、性能及び価格などの面から、特に硫酸マグネシウム及びその含水塩が好適である。マグネシウムの無機酸塩における血液凝固防止作用の機序については必ずしも明確ではないが、フィブリノーゲンを限定分解してフィブリンに転換する作用を有するトロンビンの生成、及びフィブリンの架橋によるフィブリン網の形成に関与する血液中のカルシウムイオンが、マグネシウムイオンに置換されるためと推察される。本発明の血液凝固阻止剤においては、前記マグネシウムの無機酸塩と共に、本発明の目的が損なわれない範囲で、所望により、従来公知の血液凝固防止作用を有する物質、例えばエチレンジアミン四酢酸金属塩、クエン酸ナトリウム、ヘパリンナトリウム、合成ヒルジン、スルホン化ジエン系重合体又はその塩、さらにはその他のトロンビンインヒビターなどを、適宜用いることができる。ここで、その他のトロンビンインヒビターとしては、例えばメチル酸ガベキサート、ナファモスタットメシレート、(2R,4R)-4-メチル-1-[N<sup>2</sup>-(3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-8-キノリンスルホニル)-L-アルギニル]-2-ピペリジンカルボン酸モノヒドレートなどが挙げられる。

【0006】本発明の血液凝固阻止剤の血液に対する添加量は、マグネシウムの無機酸塩の種類及び所望する血液凝固防止時間により、適宜選定されるが、通常は1~50mg/ml、好ましくは2~40mg/mlの範囲である。この添加量が1mg/ml未満では血液凝固の防止効果が十分に発揮されないおそれがあるし、50mg/mlを超えるとその量の割には効果の向上が認められず、むしろ、血液検査に影響を与えるおそれがある。本発明の血液凝固阻止剤の形態としては特に制限はなく、粉末状であってもよいし、水性媒体に含有させてなる水性溶液状又は水性懸濁液状であってもよい。水性媒体としては、血液検査を妨害しない水性媒体、好ましくは生理食塩水を用いることができる。次に、本発明の採血容器について説明する。本発明の採血容器は、前記マグネシウムの無機酸塩を容器内に収納してなるものであって、該マグネシウムの無機酸塩は粉末、水性溶液又は水性懸濁液として用いられる。また、このマグネシウムの無機酸塩は1種用いてもよいし、2種以上を組み合わせ用いてもよいが、前述のように特に硫酸マグネシウム及びその含水塩が好適である。さらに、本発明の目的が損なわれない範囲で、前述のように従来公知の血液凝固防止作用を有する物質を適宜併用してもよい。本発明の採血容器は、血液検査のために血液を採取し、または保存するための全血用、血清分離用、糖分析用等の採血管、採血瓶、採血

バッグ等の容器を意味し、容器自体の形状は特に限定されないが、該容器としては真空採血管が最適である。この真空採血管は、通常、ホルダー、採血針等の付属機器と組合せた真空採血システムとして実用に供される。これらの採血容器の素材としては、熱可塑性樹脂、熱硬化性樹脂又は変性天然樹脂などの樹脂、あるいはガラスなどを用いることができる。

【0007】熱可塑性樹脂としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ-4-メチルペンテン-1、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート、ポリ塩化ビニル、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、スチレン-アクリロニトリル共重合体、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソブレン共重合体、スチレン-無水マレイン酸共重合体、スチレン-アクリル酸共重合体、スチレン-メチルメタクリレート共重合体、エチレン-プロピレン共重合体、エチレン-アクリル酸共重合体、エチレン-アクリル酸エステル共重合体、ポリビニルアルコールアセタール化物、ポリビニルアルコールブチラール化物等が、熱硬化性樹脂としては、例えば、不飽和ポリエステル樹脂、エポキシ樹脂、エポキシ-アクリレート樹脂等が、変性天然樹脂としては、酢酸セルロース、プロピオン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、エチルセルロース、エチルキチン等が用いられる。ガラスとしては、例えば、ソーダ石灰ガラス、リンケイ酸ガラス、ホウケイ酸ガラス等のケイ酸塩ガラスや石英ガラス等が好ましく用いられる。採血容器の容量は、該容器の使用目的に応じて適宜選定されるが、通常2~20mlの範囲である。本発明においては、採血容器に収納されるマグネシウムの無機酸塩の量は、採取する血液1ml当たり、通常3~50mg、好ましくは3.15~31.5mgである。本発明の採血容器は、例えばブチルゴム製のキャップが施され、内部が真空にされた真空タイプのものであってもよいし、非真空タイプのものであってもよいが、前記したように真空タイプの方が好ましい。また、マグネシウムの無機酸塩を収納する前又は後に、必要に応じて滅菌処理することができる。

【0008】

【実施例】次に、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明は、これらの例によってなんら限定されるものではない。局方硫酸マグネシウム(MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O)結晶粉末にて、6.3%等張溶液(局方硫酸マグネシウム結晶6.3mgを1ml生理食塩水にて溶解した溶液)を作成し、栄研化学(株)製チューブ3号(ポリエチレン試験管)にこの溶液を添加しておき、50、100、200、300、500μl/ml全血(局方硫酸マグネシウム3.15、6.3、12.6、18.9、25.2、31.5mg/ml全血に相当)となる様に、採取した血液と混和し、十分に採り混ぜたのち静置し、血液が凝固し始めるまでの時間を、目視観察により測定した。

同様に比較実験として硝酸マグネシウム [ $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、和光純薬工業(株)]、硫酸亜鉛 [ $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、米国シグマ社] による血液凝固の時間を測

定した。それらの結果を第1表に示す。

【0009】

【表1】

第1表

	種類	量 (mg/ml)	凝固開始までの時間	溶血
実施例	$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	3.15	6時間	なし
		6.3	48時間	なし
		12.6~31.5	48時間以上	なし
比較例	$\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	1	30分後凝固	あり
		5	24時間後、小さな凝集塊あり	あり
			48時間後、凝集	
		10	採血直後に、小さな黒い塊あり	あり
		30	採血直後に、小さな黒い塊あり	あり
			24時間後、ドロドロしていた	
			48時間後、凝固した	
	$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	1	直後にゾル状になった	軽度の溶血あり
		5	直後にゾル状になった	
		10	すぐ凝固を始めた	
		50	すぐ凝固を始めた	

【0010】また、全血算測定のための本血液の安定性について、例えば局方硫酸マグネシウム 12.6 mg/ml 血液の時、8時間まで全血算が安定している。また、血液凝固検査 (PT、APTT) の利用について、同様に局方硫酸マグネシウム 12.6 mg/ml 血液の時、PT 30~50秒、APTT 約3分で測定が可能である。

【0011】

【発明の効果】本発明の血液凝固阻止剤は、化学項目、生化学項目及び血液項目のすべての項目の血液検査に適用でき、万能である上、血液凝固の防止効果に優れ、かつその効果が安定で、しかも安価であり、実用的価値が高い。

BEST AVAILABLE COPY